

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.014

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190301.1551.040.html(2019-03-04)

## ELP2/STAT3/SETD2 基因组拷贝数变异与胃癌化疗反应的相关性研究\*

刘琼茹<sup>1</sup>, 黄秀芳<sup>1</sup>, 梁津杰<sup>1</sup>, 方晓华<sup>1</sup>, 蔡育波<sup>1</sup>, 杨文丽<sup>1</sup>, 黄辉<sup>1</sup>, 陈艳虹<sup>1</sup>, 陈仙兰<sup>1</sup>, 张鑫<sup>1,2</sup>, 林碧华<sup>2,3△</sup>

(1. 广东省江门市中心医院病理科 529030; 2. 广东医科大学广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808; 3. 广东医科大学生物化学与分子生物学教研室, 广东东莞 523808)

**[摘要]** **目的** 探讨与胃癌化疗反应相关基因的拷贝数变异情况。**方法** 从癌症基因组图谱计划数据库(TCGA)中, 获得胃癌的全基因组拷贝数变异数据和临床用药数据。利用 GISTIC 2.0 软件分析肿瘤组织中基因组拷贝数变异情况, 并分析热点基因的拷贝数变异情况与患者临床治疗反应间的相关性。收集整理 2008 年 1 月到 2013 年 12 月在江门市中心医院就诊的胃癌患者信息, 利用荧光定量 PCR 检测肿瘤组织中乙酰基转移酶延伸因子复合物亚基 2(ELP2)、信号转导及转录激活因子 3(STAT3)和组蛋白甲基转移酶 SETD2 编码基因的拷贝数变异, 并分析其与患者临床治疗反应间的相关性。**结果** 截止 2018 年 5 月 31 日, TCGA 数据库中有 135 位胃癌患者记录了治疗反应情况, 分析发现, ELP2 和 STAT3 基因的扩增及 SETD2 基因的缺失与患者发生化疗抵抗相关( $P < 0.05$ ), 且预示着患者更短的总生存时间及无进展生存时间。在该院的 64 例胃癌患者中, 验证到 ELP2/STAT3/SETD2 基因组拷贝数变异与患者发生化疗抵抗相关( $P < 0.05$ )。**结论** 胃癌组织中 ELP2/STAT3/SETD2 基因组拷贝数变异可能与患者化疗反应相关, 可预判患者的化疗反应情况。

**[关键词]** 胃肿瘤; 基因; 拷贝数变异; 乙酰基转移酶延伸因子复合物亚基 2; 信号转导及转录激活因子 3; 组蛋白甲基转移酶 SETD2

**[中图法分类号]** R735.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1504-05

### Study on the correlation between ELP2/STAT3/SETD2 genomic copy number variation and chemotherapy response in gastric carcinoma\*

LIU Qiongru<sup>1</sup>, HUANG Xiufang<sup>1</sup>, LIANG Jinjie<sup>1</sup>, FANG Xiaohua<sup>1</sup>, CAI Yubo<sup>1</sup>, YANG Wenti<sup>1</sup>, HUANG Hui<sup>1</sup>, CHEN Yanhong<sup>1</sup>, CHEN Xianlan<sup>1</sup>, ZHANG Xin<sup>1,2</sup>, LIN Bihua<sup>2,3△</sup>

(1. Department of Pathology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen, Guangdong 529030, China; 2. Key Laboratory for Medical Molecular Diagnostics of Guangdong Province, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China; 3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the copy number variation (CNV) involved in the chemotherapy response in gastric carcinoma. **Methods** Patients' information and CNV data for gastric carcinoma were download from The Cancer Genome Atlas (TCGA). The CNV significant analysis was used by GISTIC 2.0 program. The correlation between CNV of hot genes and chemotherapy response of patients was analyzed. Collected the information of patients with gastric carcinoma from January 2008 to December 2013 in Jiangmen Central Hospital. The CNV of elongator acetyltransferase complex subunit 2 (ELP2), gain of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), or deletion of Histone-Lysine N-Methyltransferase SETD2 encoding gene was analysis by real-time PCR. The correlation with chemotherapy response was analyzed by GraphPad Prism 5.0 program. **Results** Up to May 31, 2018, there were 135 patients' clinical response in TCGA database. Analysis showed the amplification of ELP2 and STAT3 genes, the deletion of SETD2 gene was associated with the occurrence of chemotherapy resistance in patients ( $P < 0.05$ ). It also predicted that the CNV of

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272434, 81802918); 广东省自然科学基金资助项目(2018A030310007); 广东省医学科研基金资助项目(A2016395, A2017103); 广东省中医药局科研项目(20172085, 20181273); 广东省东莞市医疗卫生科技计划项目(2016105101292); 广东省江门市科技计划项目[江科(2013)81-30, 江科(2018)123-115]。 作者简介: 刘琼茹(1986-), 主管技师, 本科, 主要从事临床分子病理技术研究。

△ 通信作者, E-mail: yuxiabiye@163.com。

ELP2/STAT3/SETD2 correlated with overall survival and progression survival in patients with gastric carcinoma from TCGA. There were 64 patients' chemotherapy response in Jiangmen Central Hospital, and the CNV of ELP2/STAT3/SETD2 correlated with chemotherapy resistant in patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Amplification of ELP2 and STAT3 or deletion of SETD2 might be involved in the chemotherapy response of gastric carcinoma, which predict the chemotherapy response of patients.

**[Key words]** stomach neoplasms; genes; copy number variations; elongator acetyltransferase complex subunit 2; signal transducer and activator of transcription 3; histone-lysine n-methyltransferase SETD2

胃癌(gastric carcinoma)是常见的消化道恶性肿瘤,其中胃腺癌最为常见,可占 85%以上。我国的胃癌发病率一直较高,从 2004 年后便居于发病癌谱的第二位<sup>[1]</sup>。2015 年我国新发胃癌患者估算为 67.9 万,其中男性 47.8 万、女性 20.1 万,同期因胃癌死亡的患者约为 49.8 万,其中男性 33.9 万、女性 15.9 万<sup>[2]</sup>。相比之下,2012 年世界范围内新发胃癌病例约 95.1 万,其中男性 63.1 万、女性 32.0 万;同期因胃癌致死患者约 72.3 万,其中男性 46.9 万、女性 25.4 万<sup>[3]</sup>。粗略统计可知世界新发胃癌的患者,一半以上位于我国,较为精确的流行病学研究显示,包括我国在内的东亚地区是胃癌的第一高发区,发病率约为 24.6/10 万人,其男性约 35.4/10 万人,女性约 13.8/10 万人,远高于世界平均发病率的 7.5/10 万人,其中男性约 9.8/10 万人、女性约 5.1/10 万人<sup>[3]</sup>。可见我国胃癌防治的严峻,因此更应深入研究胃癌的发病相关机制,寻找更为有效的诊断标记物及潜在的治疗靶点。

由于早期症状不典型,普查不及时,目前在我国早期胃癌的诊断率不足 10%,有 65%~70%的胃癌患者在就诊时已经达到中晚期,5 年生存率较低,仅为 27.4%,因此化疗和靶向治疗在胃癌治疗中起关键作用<sup>[4]</sup>。临床中胃癌除了诊断和鉴别诊断相关的免疫标志物外,还有如人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 MET 原癌基因受体(MET proto-oncogene-receptor tyrosine kinase, MET)等治疗靶点相关标志物;虽然与胃癌患者化疗及预后相关的标志物有 Ki-67、 $\beta$ -微管蛋白 III( $\beta$ -tubulin III)、切除修复交叉互补基因(excision repair cross-complementing 1, ERCC1)等,但缺少统一的判读标准,且局限于蛋白表达水平<sup>[5]</sup>。因此,本课题组将尝试利用全基因组拷贝数变异(copy number variations, CNV)分析的方法,在癌症基因组图谱计划数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA, <https://gdc-portal.nci.nih.gov/>)中尝试鉴别出于胃癌患者化疗抵抗相关的基因。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集整理 2008 年 1 月到 2013 年 12

月在江门市中心医院就诊的胃癌患者信息,纳入标准:(1)有手术标本,采用改良的 D2 根治术;(2)有术后化疗记录,化疗周期不超过 6 个月;(3)有 2 年定期随访检查记录,能明确判断复发进展状况。共纳入 64 例胃癌患者,其中 21 例患者 2 年内的随访检查有复发进展状况,其余 43 例患者 2 年内无复发进展事件。TCGA 与江门市中心医院胃癌患者的一般信息,见表 1。

表 1 TCGA 及江门市中心医院胃癌患者的基本信息[n(%)]

项目	TCGA (n=135)	江门市中心医院 (n=64)	$\chi^2$	P
性别			0.202	0.653
男	97(71.85)	44(68.75)		
女	38(28.15)	20(31.25)		
年龄(岁)			0.169	0.681
≤60	57(42.22)	29(45.31)		
>60	78(57.78)	35(54.69)		
病理分级			4.204	0.122
G <sub>1</sub>	0	2(3.12)		
G <sub>2</sub>	53(39.26)	24(37.50)		
G <sub>3</sub>	79(58.52)	38(59.38)		
T 分级			32.596	0.001
T <sub>1</sub>	3(2.22)	0		
T <sub>2</sub>	20(14.82)	4(6.25)		
T <sub>3</sub>	64(47.41)	57(89.06)		
T <sub>4</sub>	48(35.56)	3(4.69)		
N 分级			11.263	0.010
N <sub>0</sub>	32(23.70)	7(10.94)		
N <sub>1</sub>	43(31.85)	16(25.00)		
N <sub>2</sub>	24(17.78)	24(37.50)		
N <sub>3</sub>	34(25.19)	17(26.56)		
M 分级			7.139	0.008
M <sub>0</sub>	121(89.63)	64(100.00)		
M <sub>1</sub>	14(10.37)	0		
临床分期			11.886	0.008
I	8(5.93)	0		
II	44(32.59)	23(35.94)		
III	69(51.11)	41(64.06)		
IV	14(10.37)	0		

## 1.2 方法

**1.2.1 TCGA 胃癌的全基因组 CNV 分析** 参照文献[6]报道,利用开放软件 TCGA 简易下载工具 V9.2 (<http://www.shengxin.ren/article/95>),下载 TCGA 中胃癌的基因组拷贝信息及对应样品的临床信息,数据库的更新下载日期为 2018 年 5 月 31 日,其中总病例数为 443 例,具有详细化疗药物使用信息的有 135 例,具有详细化疗药物使用信息和全基因组拷贝信息的有 121 例,具有生存预后信息及全基因组拷贝信息的有 441 例。参考文献[6-9]报道,在 GenePattern 公共服务器平台 (<https://genepattern.broadinstitute.org/>)上,利用 GISTIC 2.0 软件分析全基因组拷贝信息。

**1.2.2 荧光定量 PCR 检测石蜡标本的基因组 CNV** 调取患者手术标本中肿瘤成分 70% 的石蜡组织,10  $\mu$ m 厚度切片 4 张。利用 GeneRead DNA FFPE Kit 按操作说明书提取石蜡切片的 DNA;利用 TaqMan Copy Number Assay 的荧光定量 PCR 引物 Hs00585301\_cn、Hs02658328\_cn 和 Hs02774936\_cn 分别检测 ELP2、STAT3 和 SETD2 基因组拷贝数,其中内参引物为 TaqMan Copy Number Reference Assay RNase P,二倍体参考样品为健康人血浆白膜层样品,扩增试剂盒为 TaqMan Fast Advanced Master Mix,按说明书在 CFX96 荧光定量 PCR 仪中检测。参照文献[10]标准,规定样品中目标基因的相对拷贝数检测值小于 0.75 为缺失(Deletion),> 1.50 为扩增(Gain),其余为二倍体(Diploid)。

**1.3 统计学处理** 采用 Excel2010 及 GraphPad-Prism 5.0 软件处理数据,计数资料用频数表示,各组间频数数据统计使用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验,生存分析使用 Kaplan-Meier 分析方法及 log-rank 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TCGA 及江门市中心医院胃癌化疗用药情况分析** 通过分析 TCGA 及江门市中心医院胃癌患者的临床用药信息,分别得到 135 例及 64 例患者记录了详细的化疗药物使用信息,其所用药物及分布,见表 2,从表中数据可知氟尿嘧啶+铂类是胃癌患者最常用的化疗方案。在 TCGA 数据库的 135 例患者中,有 81 例治疗后呈完全缓解(complete response, CR),3 例为部分缓解(partial response, PR),10 例为病情稳定(stable disease, SD),41 例为病情进展(progressive disease, PD)。将呈 CR 的患者定义为化疗敏感(chemotherapy sensitivity, CS),而 PD 的患者定义为化疗抵抗(chemotherapy resistant, CR)。在该院 64 例患者中,将 21 例患者 2 年内的随访检查有复发进展状况定义为 CR,其余 43 例患者 2 年内无复发进展事件定义为 CS。

**2.2 TCGA 胃癌化疗反应相关的全基因组拷贝数分**

析 GISTIC 2.0 分析显示,18q12.2 和 17q21.2 区段特异性在化疗抵抗患者肿瘤组织中扩增,3p21.31 区段特异性在化疗抵抗患者肿瘤组织中缺失,见图 1、2。

表 2 TCGA 及江门市中心医院胃癌化疗用药情况

药物	TCGA(n=135)		江门市中心医院(n=64)	
	使用患者数(n)	占比(%)	使用患者数(n)	占比(%)
氟尿嘧啶类	125	92.59	62	96.88
铂类	57	42.22	44	68.75
阿霉素类	26	19.26	12	18.75
鬼臼毒素类	19	14.07	12	18.75
亚叶酸类	9	6.67	0	0
紫杉醇类	7	5.19	26	40.63
丝裂霉素	4	2.96	0	0
其他	5	3.70	0	0

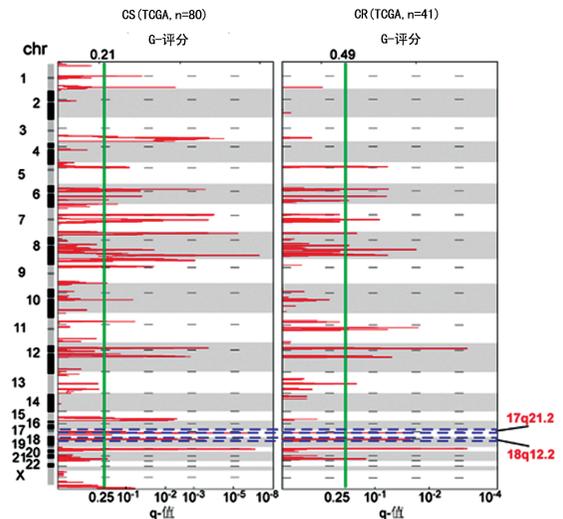


图 1 胃癌肿瘤组织中全基因组扩增情况

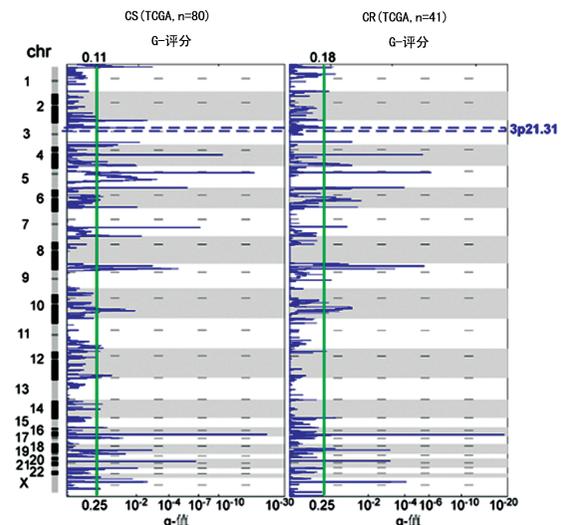


图 2 胃癌肿瘤组织中全基因组缺失情况

**2.3 TCGA 数据库中患者 ELP2/STAT3/SETD2 的 CNV 与化疗反应相关性** 利用 GISTIC 2.0 软件明确 18q12.2、17q21.2 和 3p21.31 的基因组 CNV 热

表 3 TCGA 数据库中患者 ELP2/STAT3/SETD2 的基因拷贝数情况与化疗反应间相关性分析[n(%)]

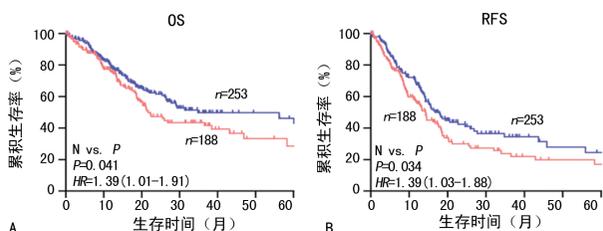
化疗	n	ELP2		STAT3		SETD2		3 个指标任意 1 项	
		扩增	阴性	扩增	阴性	扩增	阴性	扩增	阴性
抵抗	41	10(24.39)	31(75.61)	17(41.46)	24(58.54)	15(36.59)	26(63.41)	24(58.54)	17(41.46)
敏感	80	3(3.75)	77(96.25)	12(15.00)	68(85.00)	8(10.00)	72(90.00)	17(21.25)	63(78.75)
$\chi^2$		12.042		10.424		9.231		16.820	
P		0.001		0.002		0.001		0.001	

表 4 江门市中心医院患者 ELP2/STAT3/SETD2 的基因组拷贝数与化疗反应间相关性分析[n(%)]

化疗	n	ELP2		STAT3		SETD2		3 个指标任意 1 项	
		扩增	阴性	扩增	阴性	缺失	阴性	阳性	阴性
抵抗	21	6(28.57)	15(71.43)	10(47.62)	11(52.38)	8(38.10)	13(61.90)	14(66.67)	7(33.33)
敏感	43	2(4.65)	41(95.35)	6(13.95)	37(86.05)	5(11.63)	38(88.37)	9(20.93)	34(79.07)
$\chi^2$		7.382		8.534		6.109		12.818	
P		0.007		0.004		0.014		0.001	

点基因分别为乙酰基转移酶延伸因子复合物亚基 2 (elongator acetyltransferase complex subunit 2, ELP2)、信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和组蛋白甲基转移酶 SETD2 (histone-lysine n-methyltransferase 2, SETD2);结果显示,ELP2 和 STAT3 的扩增及 SETD2 的缺失均与胃癌化疗抵抗相关( $P < 0.05$ )。综合 3 个基因的 CNV 情况,可知 CR 患者中有其中 1 个指标阳性为 24 例,3 个指标均阴性为 17 例;CS 患者中,有其中 1 个指标阳性为 17 例,3 个指标均阴性为 63 例,两组患者 3 个基因的分布比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 TCGA 数据库中患者 ELP2/STAT3/SETD2 的 CNV 与患者预后相关性** 利用 TCGA 数据库中患者的预后情况,以 ELP2/STAT3/SETD2 的基因组拷贝数作为分组,将患者分为 3 个指标任意 1 个指标阳性组(P 组)及阴性组(N 组)。阳性组患者的总生存时间(OS)、无进展生存时间(RFS)均明显短于阴性组(21.7、14.2 个月 vs. 34.8、17.9 个月),且两组患者生存曲线比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3。



A: 胃癌患者 OS 曲线; B: 胃癌患者 RFS 曲线

图 3 TCGA 胃癌患者生存预后情况

**2.5 江门市中心医院患者 ELP2/STAT3/SETD2 的 CNV 与化疗反应相关性** 利用荧光定量 PCR 技术,

检测 64 例患者肿瘤组织中 ELP2/STAT3/SETD2 的基因组拷贝数。结果显示,ELP2 和 STAT3 的扩增及 SETD2 的缺失均与胃癌化疗抵抗相关( $P < 0.05$ )。综合 3 个基因的 CNV 情况,CR 患者中 1 个指标阳性为 14 例,3 个指标均阴性为 7 例;CS 患者中 1 个指标阳性为 9 例,3 个指标均阴性为 34 例,两组患者 3 个基因的分布比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

**3 讨 论**

本研究利用基因组 CNV 分析的方法,发现 18q12.2 区段、17q21.2 区段在 TCGA 化疗抵抗样品中特异性扩增而 3p21.31 区段则缺失,并明确 18q12.2、17q21.2 和 3p21.31 的基因组 CNV 热点基因分别为 ELP2、STAT3 和 SETD2,进一步利用江门市中心医院的胃癌临床标本进行验证,明确了 ELP2 和 STAT3 的扩增及 SETD2 的缺失均与胃癌化疗抵抗明显相关( $P < 0.05$ )。

组蛋白修饰调控因子(如乙酰化和去乙酰化酶,甲基化和去甲基化酶等)是表观遗传调控的重要组成部分,其异常激活或失活经常导致人类的各种疾病尤其是癌症的发生。ELP2 是延伸体(elongator)复合物的主要亚基,延伸体具有组蛋白乙酰转移酶活性,广泛参与了 RNA 聚合酶 II 介导的转录延伸、RNA 修饰、细胞分裂、细胞骨架构建等细胞内关键调控过程,在真核生物中高度保守。有研究发现,ELP2 具有两个七叶的含 WD40 结构域的螺旋桨结构,并通过 WD40 折叠的完整性与 ELP1 和 ELP3 亚基结合,实现延伸体的装配,此外 ELP2 发生突变会明显影响延伸体的组蛋白 H3 乙酰化活性<sup>[11]</sup>,表明 ELP2 是延伸体行使功能的必要组分,也是复合体形成的枢纽。

虽然 ELP2 在癌症中的研究较少,但有研究发现,ELP2 与 STAT3 有相互作用,参与了 STAT3 的

转录调控及 STAT3 信号通路的转导<sup>[12]</sup>,而本研究发现,STAT3 的扩增与胃癌的化疗抵抗明显相关( $P < 0.05$ )。国外有研究已经明确 STAT3 的激活在胃癌发生、发展中密切相关,抑制 STAT3 能增加化疗药物对胃癌细胞的杀伤<sup>[13]</sup>。虽然激活 STAT3 的信号通路很多,但是利用免疫组织化学检测判断 STAT3 激活状态的标准难以统一,而本研究发现,在胃癌化疗的患者肿瘤组织中,ELP2 和 STAT3 在基因组水平就存在拷贝数扩增的情况。相比免疫组织化学评价 STAT3 的激活情况,利用原位杂交或 PCR 技术则更容易实践及统一标准,相关的研究会是本课题后续努力的方向。

除了 ELP2 介导的组蛋白 H3 乙酰化,组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸(H3K36)还能够被多种甲基化酶修饰,其中 SETD2 能够在 H3K36 位点上产生三甲基化修饰(H3K36me<sub>3</sub>),在转录延伸, RNA 剪接和 DNA 损伤修复等过程中发挥关键调节作用<sup>[14]</sup>。近年来的研究发现,SETD2 在结直肠癌<sup>[14]</sup>、胃肠道间质瘤<sup>[15]</sup>、透明细胞肾癌<sup>[16]</sup>等多种恶性肿瘤中起抑癌作用,而 SETD2 缺失可能通过改变极性蛋白 2 (dishevelled segment polarity protein 2, DVL2) 转录时的内含子剪切过程,引起 DVL2 的 mRNA 降解,激活 Wnt 信号通路,促进了结直肠癌的癌变过程<sup>[14]</sup>。最近研究发现,胃癌组织中 SETD2 的表达下调,且 SETD2 的低表达与患者差的预后相关,过表达 SETD2 能抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭<sup>[17]</sup>,表明 SETD2 在胃癌中也是重要的抑癌基因。

虽然未见 SETD2 与 ELP2 及 STAT3 相互作用的报道,但是 SETD2 与 ELP2 同样属于组蛋白修饰调控因子,SETD2 起甲基化修饰,而 ELP2 起乙酰化修饰。在基因转录的过程中,组蛋白的 H3K36 去甲基化及 H3K27 乙酰化的修饰,是转录启动的特征标志<sup>[18]</sup>,是否 SETD2 的缺失及 ELP2 的扩增对 STAT3 启动靶基因的转录调控起协调作用,这值得本课题组进一步探索。

## 参考文献

- [1] 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 81-85.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
- [5] 薛卫成, 樊祥山, 孟刚. 胃癌相关标志物免疫组化指标选择专家组共识(2014 版)[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(9): 951-953.
- [6] 刘琼茹, 杨文丽, 蔡育波, 等. 子宫内膜癌化疗反应相关基因的拷贝数变异分析[J]. 今日药学, 2018, 28(3): 1-10.
- [7] 林碧华, 陈婧, 方炳雄, 等. miR-21 基因单核苷酸多态性与宫颈癌遗传易感的关联研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(10): 1835-1840.
- [8] MERMEL C H, SCHUMACHER S E, HILL B, et al. GISTIC2.0 facilitates sensitive and confident localization of the targets of focal somatic copy-number alteration in human cancers[J]. Genome Biol, 2011, 12(4): R41.
- [9] ROBINSON J T, THORVALDSÓTTIR H, WINCKLER W, et al. Integrative genomics viewer[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(1): 24-26.
- [10] ZHANG X, REN D, GUO L, et al. Thymosin beta 10 is a key regulator of tumorigenesis and metastasis and a novel serum marker in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 15.
- [11] DONG C, LIN Z, DIAO W, et al. The Elp2 subunit is essential for elongator complex assembly and functional regulation[J]. Structure, 2015, 23(6): 1078-1086.
- [12] MENCALHA A L, CORRÉA S, SALLES D, et al. Inhibition of STAT3-interacting protein 1 (STATIP1) promotes STAT3 transcriptional up-regulation and imatinib mesylate resistance in the chronic myeloid leukemia[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 866.
- [13] BUCHERT M, BURNS C J, ERNST M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges[J]. Oncogene, 2016, 35(8): 939-951.
- [14] YUAN H, LI N, FU D, et al. Histone methyltransferase SETD2 modulates alternative splicing to inhibit intestinal tumorigenesis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3375-3391.
- [15] HUANG K K, MCPHERSON J R, TAY S T, et al. SETD2 histone modifier loss in aggressive GI stromal tumours[J]. Gut, 2016, 65(12): 1960-1972.
- [16] LI J, KLUIVER J, OSINGA J, et al. Functional studies on primary tubular epithelial cells indicate a tumor suppressor role of SETD2 in clear cell renal cell carcinoma[J]. Neoplasia, 2016, 18(6): 339-346.
- [17] CHEN Z, RAGHOONUNDUN C, CHEN W, et al. SETD2 indicates favourable prognosis in gastric cancer and suppresses cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3): 579-585.
- [18] SHEN C, VAKOC C R. Gain-of-function mutation of chromatin regulators as a tumorigenic mechanism and an opportunity for therapeutic intervention[J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(1): 57-63.

(收稿日期: 2018-08-30 修回日期: 2019-01-14)